

研究課題 原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究

課題番号 H19-がん臨床-一般-029

研究代表者 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門 中川 和彦

【研究の目的】

原発不明がんを対象とした臨床試験の実施により、原発不明がんの診断と治療に関する基本的方針の啓蒙を図る。また DNA 発現解析により原発巣の推定を行う新しい治療戦略の画一的な従来の原発不明がん治療戦略に対する臨床的有用性を問う第 III 相比較試験の実施妥当性を無作為化臨床第 II 相試験にて評価する。

【期待される成果】

原発不明がんを対象とした臨床試験を企画・実施すること自体に重要な臨床的意義が期待される。すなわち、「原発不明がん」は臓器横断的診療体制を採る診療科（腫瘍内科）でなければ適切な診断・治療ができない象徴的な疾患である。我国の中核病院に臓器横断的診療体制を推進し、それを担う腫瘍内科医を育成するためには、がん臨床医が興味を示す優れた臨床研究を実施すること必要である。臨床試験の実施により、「広義の原発不明癌」の中から予後良好な患者群を適切・迅速に選別し、最も効果的な標準治療を実施することにより原発不明がん治療の成績向上が期待できる。更に、本臨床試験結果から以下のことが期待される。つまり、原発不明がんに対する現行の画一的な治療戦略から、遺伝子発現解析による原発巣の推定を通して、原発不明癌患者に対する個別化治療という新しい治療戦略への転換を促すことが期待される。

【研究の対象と方法】

本研究は、原発不明がんの特殊性を考慮して以下のごとく進める。

①第一段階：研究組織と運営組織の確立

1) 研究組織：現状では腫瘍内科を有する医療施設は少ない。当初、申請書に示した参加施設で共同研究組織を設立、プロトコール作成を開始する。その後、日本全国のがん薬物専門医に研究協力者を募る。遺伝子発現解析による原発巣の推定には、既存の遺伝子発現解析結果を有する基礎研究者、解析結果から原発巣を推定するアルゴリズムを構築する生物統計家の協力体制を確立する。

2) 運営組織：本研究の運営組織として、委託契約を締結して非営利活動法人西日本胸部腫瘍臨床研究機構（NPO-WJOG）のデータセンター機能と効果安全性評価委員会による外部評価機能を使用する。また、国立がんセンター中央病院の病理研究者の本研究への協力を求め、病理診断の中央判定の実施を可能とする。このことにより参加施設の病理診断技術レベルの改善を図る。

3) 遺伝子発現解析データベースに基づく原発巣推定のアルゴリズム：近畿大学西尾の保持する過去の遺伝子発現解析データを用いて、アルゴリズム作成とその検証を東京大学伊藤らにより作成、検証される。

②第二段階：臨床試験実施計画書の作成と対象患者選択方法の確立

1) 臨床試験プロトコールの作成：臨床試験デザインに関しては参加施設の合意形成が重要である。これまでの原発不明癌を対象にした臨床試験（phase II study ばかりであるが）において、プラチナ製剤を含む化学療法での生存期間中央値は 6-10 か月と報告されている。したがって 1 年生存率は 35%と仮定する。それに対して今回、DNA チップを用いて原発巣を推定することでより個々の症例において標準的治療法を受ける可能性が高いものと推定し、1 年生存率を 50%と仮定した。βエラーを 0.02、αエラーを 0.05 とすると登録期間 3 年、追跡期間 2 年とした場合、各群 77 例必要となる。逸脱例も考慮して total 160 例必要となる。現在の参加施設（12 施設）の患者集積力は年間 80 症例であることから本試験は実施可能である。原発不明がんの診療指針の啓蒙のために、今後、更に参加施設を追加する。

2) 対象患者選択方法の確立：本研究参加施設の中でも考え方の相違が存在する。病理診断

を含めた医学情報に基づいて「予後良好な原発不明がん」を除外する統一基準を作成する。
3) 試験開始に当たっては、参加施設、班長協力者に集まって頂き、キックオフ・ミーティングを開催する。

③第三段階：臨床試験の実施

1) 症例登録とランダム割付：WJOG データセンターでの中央登録方式とする。登録票記入後、データセンターへ FAX にて登録、データセンターより配布された患者識別番号を用いて臨床検体を三菱安全科学研究所へ送付する。遺伝子発現結果は近畿大学医学部ゲノム生物学教室に送られ、完成されたアルゴリズムを用いて原発巣を推定する。推定結果は WJOG データセンターに送られ、データセンターは割付結果を実施施設に通知する。

2) 治療方法：

対照治療群：カルボプラチンとパクリタキセルの 2 剤併用療法

試験治療群：遺伝子発現解析にて推定された原発巣のあらかじめ定められた標準的治療を実施する。

3) 予定症例数：160 症例（各群 80 症例）

④実施期間と年次計画

1) 一年次：第一、第二段階で示す臨床試験実施の準備を行う。

2) 二年・三年次：第三段階であるランダム化臨床第 III 相比較試験を開始する。中間解析、定期モニタリングの実施。

3) 三年次：最終解析

【これまでの研究成果】

申請時の試験デザインであるシスプラチン単剤をコントロールとしたシスプラチンとドセタキセル併用療法の優越性を評価する比較第 III 相試験をを変更し、DNA 発現解析により原発巣の推定を行う新しい治療戦略と従来の原発不明がんに対する画一的な治療戦略を比べる比較第 II 相試験を実施することとした。本年度はプロトコール作成、運用手順の整備、特に WJOG データセンターと「症例登録、割付、データ管理、データ解析、委託条件」についての話し合い、遺伝子発現解析の実施手順の確立（三菱安全科学研究所）、および解析結果から原発巣の推定を行うアルゴリズムの開発と運用（東京大学大学院医学系研究科健康科学・看護学専攻 生物統計学 倉橋一成先生）を整備した。2008 年 6 月にプロトコール最終版を完成、参加施設の IRB 審査に入った。現在、2 施設が遺伝子倫理委員会を通過し、登録可能となった。2008 年 12 月 1 日現在、3 症例の登録があり、3 症例ともに良質の RNA 抽出が可能であった。1 症例はすでに遺伝子診断が得られており胃がんとの診断であった。

【倫理面への配慮】

本研究では、抗癌剤感受性の高い予後良好な原発不明がん患者が本研究から最大限除外されるよう配慮する。さらに、ヘルシンキ宣言およびわが国の「臨床研究に関する倫理指針」に従い、以下の事項を厳守する。

①研究実施計画書を WJOG プロトコール審査委員会で審査し、各施設の IRB 承認の得られた施設のみ症例登録を可能とする。

②全ての患者に説明文書を用いて十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に患者自身の自由意志による同意を文書で取得する。

③データの取り扱いに関して、直接個人を識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。

④プロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会を組織し、研究の第三者的監視を行う。

⑤本解析でおこなうマイクロアレイによる遺伝子発現解析はヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の対象ではないが、指針の趣旨を尊重し、準じた管理を行うことにより個人情報等倫理的に十分に配慮する。

[発表論文]

- 1 Nakagawa K., Yamazaki, K., Kunitoh, H., Hida, T., Gemba, K., Shinkai, T., Ichinose, Y., Adachi, S., Nambu, Y., Saijo, N., Fukuoka, M. Efficacy and safety of Pemetrexed in combination with cisplatin for malignant pleural mesothelioma : A Phase I / II study in Japanese patients..Jpn J Clin Oncol;38(5):339-346.2008
- 2 Akashi, Y., Okamoto, I., Iwasa, T., Yoshida, T., Suzuki, M., Hatashita, E., Yamada, Y., Satoh, T., Fukuoka, M., Ono, K., Nakagawa, K. Enhancement of the antitumor activity of ionising radiation by nimotuzumab, a humanised monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor, in non-small cell lung cancer cell lines of differing epidermal growth factor receptor status..Br J Cancer;98(4):749-755.2008
- 3 Iwasa, T., Okamoto, I., Suzuki, M., Nakahara, T., Yamanaka, K., Hatashita, E., Yamada, Y., Fukuoka, M., Ono, K., Nakagawa, K. Radiosensitizing effect of YM155, a novel small molecule survivin suppressant, in non-small cell lung cancer cell lines. .Clinical Cancer Res ;14(20):6496-6504.2008
- 4 Fukai J, Yokote H, Yamanaka R, Arai T, Nishio K, Itakura K..EphA4 promotes cell proliferation and migration through a novel EphA4-FGFR1 signaling pathway in the human glioma U251 cell line.. Mol Cancer Ther.;7(9):2768-78.2008
- 5 Yamada Y, Arai T, Gotoba T, Taniguchi H, Oda I, Shirao K, Shimada Y, Hamaguchi T, Kato K, Hamano T, Koizumi F, Tamura T, Saito D, Shimoda T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sano T, Sasako M, Nishio K..Identification of prognostic biomarkers in gastric cancer using endoscopic biopsy samples..Cancer Sci.;Epub ahead of print.:.2008
- 6 Matsumoto K, Yokote H, Arai T, Maegawa M, Tanaka K, Fujita Y, Shimizu C, Hanafusa T, Fujiwara Y, Nishio K..M-Glycan fucosylation of EGFR modulates receptor activity and sensitivity to EGFR tyrosine kinase inhibitors. .Cancer Sci.;99(8):1611-7.2008
- 7 Honma K, Iwao-Koizumi J, Takeshita F, Yamamoto Y, Yoshida T, Nishio K, Nakagawa S, Kato K, Ochiya T..RPN2 gene confers docetaxel resistance in breast cancer..Nature Med.;14(9):939-48.2008
- 8 Okamoto I, Fukuoka M. .A new oral fluoropyrimidine S-1 in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. .Clinical Lung Cancer;in press:.2008
- 9 Okamoto I, Nishimura T, Miyazaki M, Yoshioka H, Kubo A, Takeda K, Ebi N, Sugawara S, Katakami N, Fukuoka M, Nakagawa K..Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan for advanced non-small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group3505. .Clin Cancer Res;14(16):5250-5254.2008
- 10 Iwasa T, Okamoto I, Suzuki M, Nakahara T, Yamanaka K, Hatashita E, Yamada Y, Fukuoka M, Ono K, Nakagawa K .Radiosensitizing effect of YM155, a novel small molecule survivin suppressant, in non-small cell lung cancer cell lines..Clin Cancer Res; 14(20):6496-504.2008
- 11 Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, Shinkai T, Negoro S, Imamura F, Eguchi K, Takeda K, Inoue A, Tomii K, Harada M, Masuda N, Jiang H, Itoh Y, Ichinose Y, Saijo N, Fukuoka M. Phase III Study, V-15-32, of Gefitinib Versus Docetaxel in Previously Treated Japanese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer..Journal of Clinical Oncology;26(26):4244-4252.2008
- 12 Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, Tamura T, Kubota K, Yamamoto N, Adachi S, Nambu Y, Fujimoto T, Nishiwaki Y, Saijo N, Fukuoka M. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer..Clin Cancer Res;14(13):4258-65.2008
- 13 Nobuyuki Yamamoto, Masahiro Ando, Masaaki Kawahara, Masahiro Fukuoka,

- Hisanobu Niitani. Phase I study of TZZ-1027, a novel synthetic dolastatin 10 derivative and inhibitor of tubulin polymerization, given weekly x 3 times in patients with advanced solid tumors..Cancer Science;inpress.2008
- 14 Kurosu K, Takiguchi Y, Okada O, Yumoto N, Sakao S, Tada Y, Kasahara Y, Tanabe N, Tatsumi K, Weiden M, Rom WN, Kuriyama T. Identification of annexin 1 as a novel autoantigen in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis..Journal of Immunology;181756-767.2008
- 15 Ogawa Y, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Tsuchiya T, Kobayashi Y, Watanabe T, Maruyama D, Morishima Y, Kagami Y, Taji H, Minami H, Itoh K, Nakata M, Hotta T. Phase I and II pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma..Cancer Science;99140-144.2008
- 16 Minami H, Kawada K, Ebi H, Kitagawa K, Kim Y, Araki K, Mukai H, Tahara M, Nakajima H, Nakajima K. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib, an oral multikinase inhibitor, in Japanese patients with advanced refractory solid tumors..Cancer Science;991492-1498.2008
- 17 Yoshinori Ito, Yohei Osaki, Nahomi Tokudome, Tsutomu Sugihara, Shunji Takahashi, Takuji Iwase, Kiyohiko Hatake. Efficacy of S-1 in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer: cross-resistance to capecitabine. Breast Cancer; in press. 2008
- 18 Daisuke Ennishi Yasuhito Terui Masahiro Yokoyama Yuko Mishima Shunji Takahashi Kengo Takeuchi Kazuma Ikeda Mitsune Tanimoto Kiyohiko Hatake. Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. Int Hematol; Vol. 87 393-397. 2008

研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	④所属研究機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属研究機関における職名
中川 和彦	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	熊本大学医学部・1983年卒・医学博士・臨床腫瘍学・内科学	近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門・臨床腫瘍学・内科学	教授
西尾 和人	原発不明がん特定アルゴリズムの作成および検証	和歌山県立医科大学・1986年卒・医学博士・分子生物学	近畿大学医学部ゲノム生物学・分子生物学	教授
岡本 勇	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	熊本大学・1992年卒・医学博士・臨床腫瘍学	近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門・臨床腫瘍学・内科学	准教授
河野 勤	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	名古屋大学医学部 1996年卒・臨床腫瘍学	国立がんセンター中央病院第1領域外来部・腫瘍内科	医員

倉田 宝保	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	広島大学医学部1990年卒・医学博士・臨床腫瘍学、呼吸器学	大阪医科大学・化学療法センター・癌化学療法	講師(准)
松本 光史	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	京都府立医大・1999年卒業・臨床腫瘍学	兵庫県立がんセンター・腫瘍内科	医長
武田 晃司	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	広島大学医学部・1989年卒・腫瘍内科学	大阪市立総合医療センター・臨床腫瘍科・肺癌化学療法	部長
向井 博文	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	三重大学医学部1994年卒・腫瘍内科学	国立がんセンター東病院、抗がん剤の臨床開発、臨床腫瘍学	乳腺科医師
三輪 啓介	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	久留米大学医学部・1994年卒・医学博士・臨床腫瘍学	埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科・臨床腫瘍学	助教
柴田 浩行	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	東北大学医学部1987年卒・医学博士・内科学	東北大学・加齢医学研究所・臨床腫瘍学(東北大学)	准教授
山本 信之	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	和歌山県立医科大学1989年卒・医学博士・臨床腫瘍学	静岡県立静岡がんセンター・呼吸器内科・固形癌の内科的治療	部長
山中 康弘	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	旭川医科大学医学部医学科・1994年卒・腫瘍内科学	栃木県立がんセンター・化学療法科・薬物療法	薬物療法科医長
瀧口 裕一	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	千葉大学医学部・1983年卒・医学博士・呼吸器内科学	千葉大学医学部附属病院・呼吸器内科学	講師
竹内 文乃	原発不明がん特定アルゴリズムの作成および検証	東京大学大学院医学系研究科健康科学看護学専攻・2005年修了・保健学修士 生物統計学	東京大学大学院情報学環・学際情報学府	助教
南 博信	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	名古屋大学医学部 1986年卒業、内科学	神戸大学医学部附属病院、腫瘍内科	特命教授
高橋 俊二	原発不明がんの診断・効果的治療の確立に関する研究	東京大学医学部1983年卒・医学博士・血液内科、腫瘍学、内科内分泌学	財団法人癌研究会 有明病院化学療法科	乳がん骨転移担当、原発不明がん担当部長